

Fokal Karaciğer Lezyonlarının MR Görüntülemesinde Kullanılan Kontrast Maddeler

Neşe KUTLUTÜRK, Kemal ARDA, Tülay ÖLÇER

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Radyoloji Bilim Dalı, Ankara

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), yumuşak doku kontrast çözümüleme gücünün yüksek olması, zararlı iyonizan radyasyon içermemesi, multiplanar görüntü alması gibi nedenlerden dolayı karaciğer lezyonlarında giderek artan kullanım alanı bulmaktadır.

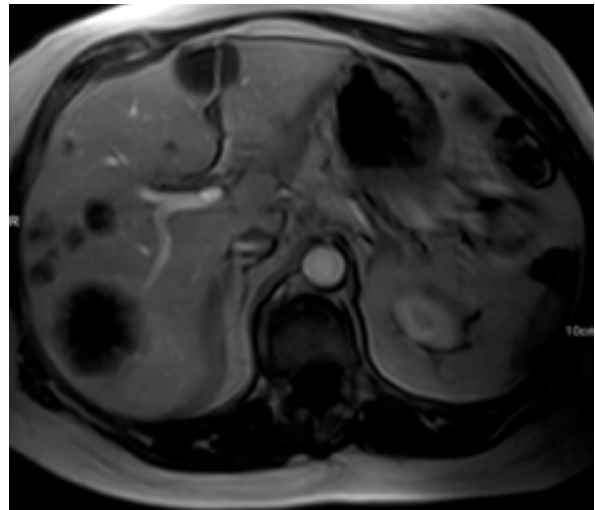
Başlangıçta MR'in yüksek yumuşak doku kontrastının, kontrast madde gereksinimini ortadan kaldıracığı düşünülmüş olsa da pratikte bunun böyle olmadığı görülmüştür. Karaciğerde fokal lezyonların değerlendirilmesinde kullanılan MR incelemesinin tanıdaki sensitivitesini arttırmak için kontrast madde kullanımı gerekmektedir.

Fokal hepatik lezyonları tanımlamak amacıyla yapılan MR görüntüleme yönteminde kullanılan kontrast maddeler iki grupta sınıflandırılmaktadır.

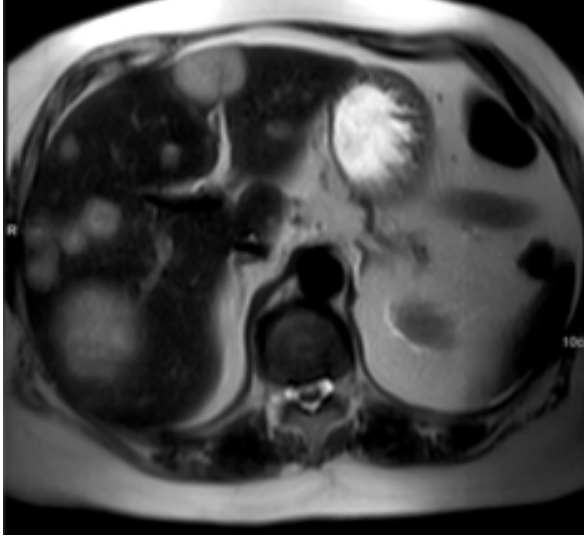
1. Süperparamagnetik kontrast maddeler: Retikuloendotelial sistem (RES) hücreleri tarafından tutulurlar. Süperparamagnetik demir oksit partikülleri (SPIO), bu tür kontrast maddelere örnektir.

2. Paramagnetik kontrast maddeler: Karaciğerde hepatositler tarafından tutulurlar (Gadolinium BOPTA, Gd-EOB-DTPA, Mangafodipir Trisodium bu tür kontrast maddelere örnektir).

Hem hepatosit spesifik kontrast maddeler hem de RES spesifik kontrast maddeler normal karaciğer parankimi tarafından tutulmaktadır. Metastaz gibi karaciğer hücresi içermeyen lezyonlar kontrast madde tutmazlar ve kullanılan sekansa göre karaciğerde hipo veya hiperintens alanlar şeklinde görünürler (Resim 1-2). Hepatik orijinli lezyonlarda ise



Resim 1. Karaciğer metastazlarında T1 ağırlıklı MR incelemesinin kontrastlı (Gadolinium) erken faz görüntüsü



Resim 2. T2 ağırlıklı MR incelemede karaciğerde her iki lobu tutan hiperintens multipl nodüller (metastaz)

kontrast maddenin tutulum oranı, lezyonun içerdiği hepatosit ve RES hücre sayısı ile bu hücrelerin fonksiyonuna bağlıdır. Birçok karaciğer lezyonunda bu hücrelerin değişik oranlarda bulunması, lezyonların ayırıcı tanısında kontrast madde kullanımının faydalı olabileceğini göstermektedir.

SÜPERPARAMAGNETİK DEMİR OKSİT (SPIO)

İ.V. olarak verildikten sonra karaciğerde Kupffer hücreleri, dalakta makrofajlar olmak üzere, retikuloendotelial sistem hücreleri tarafından tutulurken hepatositler ve metastatik hücreler tarafından tutulmazlar. T2 ağırlıklı görüntülerde, normal karaciğer dokusunun sinyal intensitesini azaltarak fokal karaciğer lezyonlarının hiperintens görülmelerine neden olurlar. Kontrast madde olarak süperparamagnetik demir oksitin kullanıldığı dinamik MR incelemeleri, karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde ve fokal nodüler hiperplazinin tanısında faydalıdır (1). Metastazlar ve primer karaciğer tümörleri retikuloendotelial hücreler içermediklerinden dolayı süperparamagnetik demir oksit verildikten sonra alınan T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens alanlar şeklinde izlenirler.

Bazı çalışmalarda benign karaciğer tümörlerinin görüntülenmesinde Ferumoxide kullanımının faydalı olabileceği söylense de bu konu ile ilgili yapılmış geniş kapsamlı araştırmalar yoktur (1, 2). Teorik olarak fokal nodüler hiperplazi, adenom gi-

bi fonksiyone Kupffer hücresi içeren benign karaciğer lezyonlarının SPIO partiküllerini tutması gerektiği düşünülebilir (1, 3). Yapılan bir çalışmada fokal nodüler hiperplazi ve adenomların sinyal intensitelerindeki azalmanın normal karaciğer parankimindeki azalmadan daha az olduğu gösterilmiştir (1, 2). Kupffer hücresi içermeyen kist, kist adenom gibi diğer benign karaciğer lezyonları SPIO partikülleri kullanılarak çekilen T2 ağırlıklı MR görüntülerinde kontrast madde tutmadıkları için hiperintens olarak izlenirler.

Klinik kullanım için süperparamagnetik demir oksitin iki farklı tipi geliştirilmiştir.

1. Ferumoxides (Feridex®, Endorem®): Ortalama partikül çapı 150 nm olan dextranla kaplı partiküllerden oluşmaktadır. Mililitrede 0.2 µmol demir içermektedir. 15 µmmol/kg'lık dozu 100 ml %5'lik glukoz solüsyonu içerisinde dilüe edildikten sonra uygulanır.

2. SH U 555 A (Resovist®): Süperparamagnetik demir oksit partikülleri Carboxydextran ile kaplanmıştır ve ortalama çapı 60 nm'dir. Mililitrede 0, 5 mmol demir, 40 mg mannitol, 2 mg laktik asit içerir. PH'sı 6.5'dir. Fokal karaciğer lezyonu olan hastalarda ayırıcı tanı amacıyla kullanıldığında önerilen doz 5-40 mmol Fe / kg 'dır.

Vücutta süperparamagnetik olmayan demir formuna metabolize olur ve vücudun normal demir havuzuna katılır. Yaşlı, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

En sık karşılaşılan yan etkileri ağrı, vazodilatasyona bağlı sıcaklık hissi ve parestezidir. Göğüs ağrısı, baş ağrısı, kaşıntı, kızamıklık, bulantı, kusma sık karşılaşılmayan diğer yan etkileri arasında sayılabilir.

Süperparamagnetik demir oksit partikülleri IV olarak verildikten sonra karaciğer ve dalağın retikuloendotelial hücreleri tarafından tutulur. Transvers relaksasyon süresini kısaltırlar. Transvers relaksasyon süresindeki (T2) azalma, longitudinal relaksasyon süresindeki azalmadan daha fazladır. Bu nedenle kontrast madde olarak süperparamagnetik demir oksit partikülleri kullanıldığında T2 ağırlıklı imajlar tercih edilmelidir. Echo zamanı kısa olursa süperparamagnetik demir oksit partikülleri longitudinal relaksasyon zamanında (T1) da kısalmaya neden olurlar. Lezyon ve çevresindeki doku arasındaki kontrast, T2 ve T1 ağırlıklı MR imajlarında normal dokunun sinyal kaybı nedeniyle artar (4).

GADOLINIUM-ETHOXYBENZYL-DIETHYLENE-TRIAMINE-PENTAACETIC ACID (Gd-EOB-DTPA), (Eovist®)

Noniyonik, suda çözünen, karaciğere spesifik paramagnetik kontrast maddelerden birisidir. Ülkemizde bulunmamaktadır. 3 µmol/kg-50 µmol/kg BW dozlarda IV bolus şeklinde verilir. Yapılan birçok çalışmada önerilen doz 25 µmol/kg BW olarak belirlenmiştir (5). Hepatobiliyer sistem için optimal görüntüler, kontrast madde enjeksiyonundan 15-20 dakika sonra elde edilir. Gd-EOB-DTPA'nın bolus şeklinde enjeksiyonu sırasında kan basıncı, kalp hızı gibi vital bulgulara belirgin değişiklikler olmamaktadır. Bu nedenle karaciğer lezyonlarının görüntülenmesinde güvenle kullanılmaktadır.

Karaciğer metastazların dağılım fazında inhomojen olarak izlenirler ve Gd-EOB-DTPA'nın IV enjeksiyonundan 90-120 sn sonra yüksek oranda kontrastlanırlar. Tümörün tutmuş olduğu kontrast madde giderek azalır ve IV enjeksiyondan 10 dakika sonra sabit hale gelir, 3 dakika sonra normal parankimin kontrastlanması lezyonun kontrastlanmasından daha fazladır.

Hepatosellüler Ca, kontrast maddenin IV enjeksiyonundan 60 sn sonra, distribüsyon fazında, karaciğer parankimine benzer kontrastlanır. Ancak normal karaciğer dokusu ve metastazlarla kıyaslandığında kontrast maddeyi tutma süresi daha uzundur.

Hemanjiomlar erken fazda periferik nodüler şekilde kontrastlanmaya başlar, giderek merkeze doğru kontrast maddenin tutulumu artar. Normal karaciğer dokusu ile kıyaslandığında kontrast tutulum süresi postkontrast 10. dakikaya kadar uzar. Bu hemanjiomları metastazlardan ayıran karakteristik bir özelliktir.

MANGAFODİPİR TRİSODİUM (Mn DPDP), (Teslascan®)

Hepatobiliyer sistemin görüntülenmesinde kullanılan ve hepatositler tarafından tutulan bir diğer kontrast madde Mangafodipir Trisodiumdur. Hastalar tarafından iyi tolere edildiği için karaciğer lezyonlarının görüntülenmesinde güvenle kullanılmaktadır. 5 µmol/kg BW dozlarda 2-3 ml/min giderek şekilde yavaş infüzyonla verilmesi önerilmektedir. Kontrast maddenin enjeksiyonundan 15-30 dakika sonra karaciğer için optimal görüntüler elde edilir. Bazı olgularda lezyonu karakterize etmek için enjeksiyondan 4 saat sonra ilave görüntülerin alınması gerekebilir.

Mangafodipir Trisodium'un büyük bir miktarda in-vivo serbest Mn⁺² ve DPDP'ye ayrışır. Serbest kalan Mn⁺² hepatositler tarafından tutulur. Mangafodipir Trisodium kompleksi enjeksiyonu takip eden 24 saat içerisinde böbrekler yolu ile vücuttan uzaklaştırılır. Serbest Mn⁺² ise birkaç gün vücutta kalır. Kontrast madde karaciğer dışında pankreas, mide mukozası, adrenal bezler gibi yapılar tarafından da tutulur.

Hızlı enjeksiyon yapılırsa, periferik vazodilatasyona bağlı olduğu düşünülen sıcaklık hissi ve flushing görülebilir. Bunun dışında bulantı, kusma, baş ağrısı, kaşıntı gibi yan etkiler izlenebilir (6, 7).

Mangafodipir Trisodium karaciğer lezyonlarının tanımlanmasında kullanılan, oldukça faydalı bir kontrast maddedir. Bu konuda yapılan birçok çalışmada, kontrast madde verildikten sonra alınan görüntülerin, kontrast madde verilmeden önce alınan görüntülerden daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Karaciğerde hepatositler tarafından tutulur ve T1 relaksasyon süresini kısaltarak T1 ağırlıklı görüntülerde normal karaciğer parankiminin sinyal intensitesini artırır.

Normal karaciğer parankimi Mangafodipir Trisodium'un enjeksiyonundan hemen sonra kontrastlanmaya başlar. Postkontrast 24. saate kadar karaciğer parankiminde kontrast madde gözlenir. Sirotik hastalarda ise Mangafodipir Trisodium'un enjeksiyonundan sonra karaciğerin kontrastlanma paterni, nekroz ve rejenerasyon alanları arasındaki orana ve histolojik değişkenlere bağlı olarak farklılık gösterir. Karaciğerin kontrastlanmasında global bir azalma söz konusudur. Kontrastlanmadaki bu azalma inflamasyon, fibrozis ve intralobüler nekrozun neden olduğu hepatosit yoğunluğundaki azalma ile açıklanabilir (6, 8, 9). Rejenerasyon nodüllerine uyan alanlar, sağlam kalan karaciğer dokusundan daha fazla kontrastlanırken, fibrotik bantlar ve nekrotik alanlar sağlam kalan karaciğer dokusundan daha az kontrastlanır. Bu nedenlerden dolayı sirotik hastalarda kontrast madde verildikten sonra karaciğer heterojen olarak izlenir (6, 10). Karaciğer sirozu olan hastalarda gelişen malign lezyonların tanımlanmasında da Mangafodipir Trisodium kullanılabilir. Yapılan birçok çalışmada gerek sirotik gerekse non-sirotik hastalarda karaciğer lezyonlarının tanımlanmasında MR'in başarısının Mangafodipir Trisodium'un kullanılması ile arttığı gösterilmiştir.

Metastatik hücreler Mangafodipir Trisodium'u tutmadıkları için karaciğerin metastatik lezyonları T1

ağırlıklı imajlarda kontrast tutan karaciğer paramkiminden farklı olarak hipointens görülürler. Bu nedenle karaciğer metastazlarının ayıncı tanısında Mangafodipir Trisodium tercih edilen kontrast maddelerden birisidir. Benign karaciğer lezyonlarının tanı ve karakterizasyonunda bu kontrast maddenin kullanım alanı ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır (1).

GADOLINIUM-DIETHYLENETRIAMINE PENTAACETIC ACID (Gd-DTPA), (Magnevist®)

MR görüntüleme için kullanılan paramagnetik kontrast maddelerden bir diğeri Gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid'dir. Karaciğer spesifik bir ajan olmamakla birlikte karaciğer lezyonlarının görüntülenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Gadopentetate'in düşük dozları bile relaksasyon zamanında kısalmaya neden olur. IV olarak verildikten hemen sonra hızla ekstrasellüler alana dağılır. Glomerüler filtrasyonla böbrekler tarafından vücuttan atılır. Kan-beyin bariyeri ve Kan-testis bariyerini geçemez. 0.2 mmol/kg BW dozda IV bolus şeklinde verilir.

Hipotansiyon, epilepsi, hemolitik anemi, böbrek yetmezliği olan hasta grubunda fayda-zarar ilişkisi dikkate alınarak kullanılmalıdır. Wheezing, ciltte kızamık, baş ağrısı sık karşılaşılan yan etkilerdir. Bulantı, kusma, vazodilatasyona bağlı flushing, ajitasyon, ateş, kulak çınlaması, tükürük sekresyonunda artış nadir rastlanan yan etkileri arasında sayılabilir (11, 12, 13).

Kontrast madde enjeksiyonunu takip eden ilk 2. dakikada karaciğer maksimum kontrastlanma gösterir. Bundan sonra karaciğerin sinyal intensitesi giderek azalır. Prekontrast imajlarda hemanjiomların sinyal intensiteleri T1 ağırlıklı görüntülerde düşüktür ve dinamik incelemenin erken fazlarında periferden kontrastlanmaya başlarlar. Kontrastlanma zamanla merkeze doğru ilerler ve lezyon hipointens olarak görünür.

Gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid kullanılarak yapılan dinamik incelemelerde metastazlar, hipovasküler tümörler şeklinde izlenirler. Dinamik çalışmanın erken fazlarında, normal karaciğer ve hemanjiomlarla karşılaştırıldığında metastazların kontrast tutması belirgin olarak gecikir. Prekontrast T1 ağırlıklı görüntülerde metastazlar hipointens olarak izlenir. Kontrast madde verildikten 2-3 dakika sonra karaciğer ile hipointens lezyon arasındaki kontrast farkı belirgin hale gelir. Za-

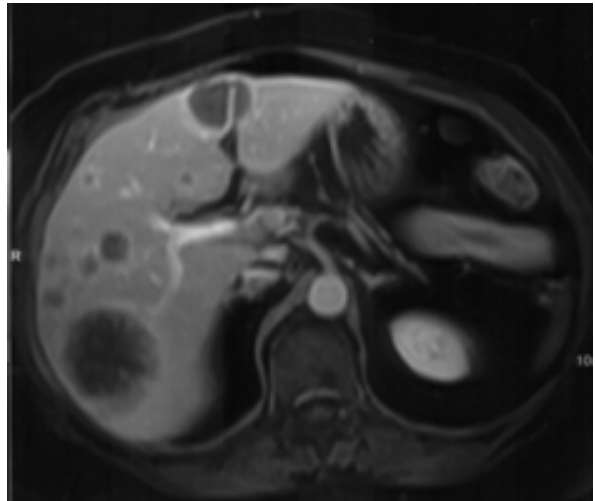
manla kontrast maddenin tümör tarafından tutulması ve lezyonun sinyal intensitesinin artması karaciğer ile lezyon arasındaki kontrastın azalmasına neden olur (Resim 3-4).

GADOBENATE DIMEGLUMINE (Gd-BOPTA) (MultiHance®)

Hepatositler tarafından tutulan paramagnetik kontrast maddelerden birisidir. Ekstrasellüler kontrast maddeler arasında sınıflandırılır. Enjeksiyon-



Resim 3. T1 ağırlıklı incelemede karaciğerde her iki lobu tutan hipointens multipl nodüller (metastaz)



Resim 4. Karaciğer metastazlarının T1 ağırlıklı MR incelemesinde, periferden belirgin kontrast tutulumu gösteren metastatik lezyonlar

dan sonraki 24 saat içerisinde % 96-98'i böbrekler yoluyla, %2-4'ü ise feçesle vücuttan atılır. 0.1 µmol/kg BW dozda hızlı bolus şeklinde enjekte edilir. Hepatobiliyer sistemin görüntülenmesi için en uygun zaman enjeksiyondan sonraki 60-120. dakikalar arasıdır. Fonksiyon gören hepatositler tarafından tutulmasıyla diğer Gadolinium şelatlarından ayrılır. Farmakokinetik özellikleri diğer gadolinium şelatlarıyla aynıdır. Kontrast madde enjeksi-

yonundan sonra karaciğerde sinyal artışına neden olur.

Gerek süperparamagnetik gerekse paramagnetik MR kontrast maddeler fokal karaciğer lezyonlarının benign-malign ayrımını yapmada ve yapısı hakkında bilgi edinmede yararlı ve MR incelemesinin değerini daha da artıran kimyasal maddeler olarak tüm dünyada kabul görmektedir.

KAYNAKLAR

1. Koren M, Horton, David A, Blumke et al, Elliot K, Fishman. CT and MR Imaging of benign hepatic and biliary tumors. *Radiographics* 1999; 19: 431-51.
2. Graudin C, VanBeers B, Robert A et al. Benign hepatocellular tumors: MRI after superparamagnetic iron oxide administration. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 193: 412-418.
3. Vogl T, Hammerstingl R, Schwarz W. Superparamagnetic iron oxide: Enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology* 1996; 198: 881-887.
4. Chang D, Kim B, Yun Y et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging of the liver in beagle dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2002; 43 (1): 37-42.
5. P. Reimer, E. J. Rummeny, H. E. Daldrup et al. Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: Preliminary results with dynamic MR imaging. *Eur Radiol*. 1997; 7: 275-80.
6. Luis Marti-Bonmati, Amura F, Fog, Bart Op de Beeck ve ark. Safety and efficacy of Mangafodipir trisodium in patients with liver lesions and cirrhosis. *Eur Radiol* 2003; 13: 1685-92.
7. Tores CG, Lundby B, Tufte Sterud A et al. Mangafodipir trisodium for MR imaging of the liver. Result from the European phase 3 studies. *Acta Radiol* 38: 631-37.
8. Hamm B, Vogl TJ, Branding G, Schnell B et al. Focal liver lesions: MR imaging with Mn-DPDP initial clinical results in 40 patients. *Radiology*, 1992; 182: 167-74.
9. Murakami T, Baron RL, Federk MP et al. Cirrhosis of the liver: MR imaging with Mangafodipir trisodium. *Radiology*, 1996; 198: 567-72.
10. Marti-Bonmati L, Lonjedo E, Payatos C et al. Mn-DDP enhancement characteristic and differentiation between cirrhotic and non-cirrhotic livers. *Invest Radiol* 1998; 33: 717-22.
11. Magnevist package insert (Berlex-US), Rev 8 / 89.
12. Tardy B, Guy C, Barral G ve ark. Anaphylactic shock induced by intravenous gadopentetate dimeglumine. *Lancet* 1992; 339: 494.
13. Magnevist package insert (Berlex-US), Rev 2 / 93.